

E P



P C T

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
〔PCT 18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 1119WO2	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/07278	国際出願日 (日.月.年) 24.12.99	優先日 (日.月.年) 24.12.98
出願人 (氏名又は名称) 協和醗酵工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT 18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K47/48, 38/28, 9/127, 9/107, 9/50

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K47/48, 38/28, 9/127, 9/107, 9/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 7-61999, A (生化学工業株式会社) 07. 3月. 1995 (07. 03. 95) (ファミリーなし)	1-4 5-8
X Y	US, 5723121, A (Mitsuo Takenaga et al.) 03. 3月. 1998 (03. 03. 98) & J P, 7-70195, A & CA, 2130230, A	1-3 5-8
Y	J P, 9-263579, A (テルモ株式会社) 07. 10月. 1997 (07. 10. 97) (ファミリーなし) (特に、請求項6、12)	5-8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 03. 99

国際調査報告の発送日

28.03.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子

印

4C

8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07278

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K47/48, 38/28, 9/127, 9/107, 9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K47/48, 38/28, 9/127, 9/107, 9/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 7-61999, A (SEIKAGAKU CORPORATION),	1-4
Y	07 March, 1995 (07.03.95) (Family: none)	5-8
X	US, 5723121, A (Mitsuo Takenaga et al.),	1-3
Y	03 March, 1998 (03.03.98)	5-8
	& JP, 7-70195, A & CA, 2130230, A	
Y	JP, 9-263579, A (TERUMO CORORATION),	5-8
	07 October, 1997 (07.10.97) (Family: none)	
	(especially, Claims 6,12)	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 March, 1999 (21.03.99)

Date of mailing of the international search report
28 March, 2000 (28.03.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For Receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

09/869049

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference

(if desired) (12 characters maximum) 1119WO2

Box No. I TITLE OF INVENTION

Pharmaceutical Preparations

Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.
6-1, Ohtemachi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo
100-8185 Japan

☐ This person is also inventor.

Telephone No.

03-3282-0036

Facsimile No.

03-3282-1527

Teleprinter No.

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☒

all designated States except the United States of America

☐

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

KATO Yasuki
c/o Pharmaceutical Research Institute
KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.
1188, Shimotogari, Nagaizumi-cho, Sunto-gun,
Shizuoka 411-8731 Japan

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☐ agent☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

KUSANO Hiroko
c/o Pharmaceutical Research Institute
KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.
1188, Shimotogari, Nagaizumi-cho, Sunto-gun,
Shizuoka 411-8731 Japan

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

KAWAGUCHI Yuji
c/o Pharmaceutical Research Institute
KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.
1188, Shimotogari, Nagaizumi-cho, Sunto-gun,
Shizuoka 411-8731 Japan

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ITO Kunio
174-13, Nameri, Nagaizumi-cho, Sunto-gun,
Shizuoka 411-0933 Japan

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Box No.V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

Regional Patent

- ☐ **AP ARIPO Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☐ **EA Eurasian Patent:** AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☐ **EP European Patent:** AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ **OA OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> AE United Arab Emirates | <input type="checkbox"/> LR Liberia |
| <input type="checkbox"/> AL Albania | <input type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input type="checkbox"/> AM Armenia | <input type="checkbox"/> LT Lithuania |
| <input type="checkbox"/> AT Austria | <input type="checkbox"/> LU Luxembourg |
| <input type="checkbox"/> AU Australia | <input type="checkbox"/> LV Latvia |
| <input type="checkbox"/> AZ Azerbaijan | <input type="checkbox"/> MD Republic of Moldova |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina | <input type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados | <input type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgaria | <input type="checkbox"/> MN Mongolia |
| <input type="checkbox"/> BR Brazil | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input type="checkbox"/> BY Belarus | <input type="checkbox"/> MX Mexico |
| <input type="checkbox"/> CA Canada | <input type="checkbox"/> NO Norway |
| <input type="checkbox"/> CH and LI Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> NZ New Zealand |
| <input type="checkbox"/> CN China | <input type="checkbox"/> PL Poland |
| <input type="checkbox"/> CU Cuba | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input type="checkbox"/> CZ Czech Republic | <input type="checkbox"/> RO Romania |
| <input type="checkbox"/> DE Germany | <input type="checkbox"/> RU Russian Federation |
| <input type="checkbox"/> DK Denmark | <input type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input type="checkbox"/> EE Estonia | <input type="checkbox"/> SE Sweden |
| <input type="checkbox"/> ES Spain | <input type="checkbox"/> SG Singapore |
| <input type="checkbox"/> FI Finland | <input type="checkbox"/> SI Slovenia |
| <input type="checkbox"/> GB United Kingdom | <input type="checkbox"/> SK Slovakia |
| <input type="checkbox"/> GD Grenada | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> GE Georgia | <input type="checkbox"/> TJ Tajikistan |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana | <input type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia | <input type="checkbox"/> TR Turkey |
| <input type="checkbox"/> HR Croatia | <input type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago |
| <input type="checkbox"/> HU Hungary | <input type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input type="checkbox"/> ID Indonesia | <input type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input type="checkbox"/> IL Israel | <input type="checkbox"/> US United States of America |
| <input type="checkbox"/> IN India | <input type="checkbox"/> UZ Uzbekistan |
| <input type="checkbox"/> IS Iceland | <input type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input type="checkbox"/> JP Japan | <input type="checkbox"/> YU Yugoslavia |
| <input type="checkbox"/> KE Kenya | <input type="checkbox"/> ZA South Africa |
| <input type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan | <input type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |
| <input type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea | |
| <input type="checkbox"/> KR Republic of Korea | |
| <input type="checkbox"/> KZ Kazakhstan | |
| <input type="checkbox"/> LC Saint Lucia | |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |

Check-boxes reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> CR | <input type="checkbox"/> TZ |
| <input type="checkbox"/> DM | <input type="checkbox"/> MA |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying that designation and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

PAGE BLANK (USPTO)

Box No. VI PRIORITY CLAIM					<input type="checkbox"/> Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:			
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office	
item (1) 24.12.98	PCT/JP98/ 05857			JPO	
item (2)					
item (3)					

☒ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s): (1)

* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY			
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): ISA / JP		Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):	
		Date (day/month/year)	Number Country (or regional Office)

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING	
This international application contains the following number of sheets: request : 4 description (excluding sequence listing part) : 15 claims : 1 abstract : 1 drawings : 0 sequence listing part of description : 0 Total number of sheets : 21	This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet 2. <input type="checkbox"/> separate signed power of attorney 3. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: 4. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature 5. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): 6. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language): 7. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 8. <input type="checkbox"/> nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 9. <input type="checkbox"/> other (specify):
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: Japanese

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT	
<small>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</small>	
KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.	KATO Yasuki KAWAGUCHI Yuji KUSANO Hiroko ITO Kunio

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: <input type="checkbox"/> received: <input type="checkbox"/> not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	
6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.	

For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	

THE "BLANK" (USPTO)

PCT COOPERATION TREATY

PCEHD

RECEIVED

JUN 18 2001

I.P. DEPT

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.
6-1, Othemachi 1-chome
Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185
JAPON

Date of mailing (day/month/year)

01 June 2001 (01.06.01)

Applicant's or agent's file reference

1119WO2

International application No.

PCT/JP99/07278

International filing date (day/month/year)

24 December 1999 (24.12.99)

Applicant

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. et al

IMPORTANT NOTIFICATION

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP, AT, AU, CA, CH, CN, CZ, FI, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP, EA, AE, AL, AM, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CR, CU, DE, DK, DM, EE, ES, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, PT, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, OA

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Eliott Peretti

Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNET COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 16 August 2000 (16.08.00)	
International application No. PCT/JP99/07278	Applicant's or agent's file reference 1119WO2
International filing date (day/month/year) 24 December 1999 (24.12.99)	Priority date (day/month/year) 24 December 1998 (24.12.98)
Applicant KATO, Yasuki et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

19 July 2000 (19.07.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Christelle Croci
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 02 MAR 2001

INT PCT

出願人又は代理人 の書類記号 1119WO2	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/07278	国際出願日 (日.月.年) 24.12.99	優先日 (日.月.年) 24.12.98
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61K47/48, 38/28, 9/127, 9/50		
出願人 (氏名又は名称) 協和醗酵工業株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
 - ☒ 国際予備審査報告の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - ☐ 発明の単一性の欠如
 - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☐ ある種の引用文献
 - ☐ 国際出願の不備
 - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 19.07.00	国際予備審査報告を作成した日 15.02.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 今 村 玲 英 子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 8517

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | |
|-------------------------------------|----------------|-----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | PCT 19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	5-8	有
	請求の範囲	1-4	無
進歩性(IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-8	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-8	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

- 文献1: JP, 7-61999, A (生化学工業株式会社)
07. 3月. 1995 (07. 03. 95)
文献2: US, 5723121, A (Mitsuo Takenaga et al.)
03. 3月. 1998 (03. 03. 98)
文献3: JP, 9-263579, A (テルモ株式会社)
07. 10月. 1997 (07. 10. 97)

文献1には、ラクトースラクトンと蛋白質とを反応させて得られた糖修飾蛋白質について記載され、使用する蛋白質としてインスリンも記載されている([0017])。

文献2には、ラクトースラクトンとインターフェロン- α との結合反応生成物であり、ガラクトース残基で修飾された糖修飾インターフェロンについて記載されている。

文献1, 2記載の糖修飾蛋白質は、請求の範囲1-4記載のものと同一構造を有している以上、pH変化により速やかに遊離の蛋白質を解離するものと認められる。したがって、請求の範囲1-4に記載の発明は、新規性、進歩性を有しない。

蛋白質からなる薬物を、微小球、リポソーム、エマルジョンなどの担体に封入してなる製剤は、文献3(特に請求項6, 12)に記載されているように公知であるから、文献1, 2に記載の糖修飾蛋白質を公知の担体に封入して製剤とすることは、当業者が容易に想到することである。

したがって、請求の範囲5-8に記載の発明は、進歩性を有しない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 1119WO2	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/07278	International filing date (day/month/year) 24 December 1999 (24.12.99)	Priority date (day/month/year) 24 December 1998 (24.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 47/48, 38/28, 9/127, 9/50		
Applicant KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 19 July 2000 (19.07.00)	Date of completion of this report 15 February 2001 (15.02.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/07278

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (11SP70)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/07278

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	5-8	YES
	Claims	1-4	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-8	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: JP, 7-61999, A (Seikagaku Corporation), 7 March 1995 (07.03.95)

Document 2: US, 5723121, A (Mitsui Takenaga et al.), 3 March 1998 (03.03.98)

Document 3: JP, 9-263579, A (Terumo Corp.), 7 October 1997 (07.10.97)

Document 1 describes the sugar-modified protein obtained when lactose-lactone is reacted with a protein, and it also describes using insulin as the protein (paragraph 0017).

Document 2 describes sugar-modified interferon modified with galactose residue that is a product of a bonding reaction between lactose-lactone and interferon-alpha.

So long as the sugar-modified proteins described in documents 1 and 2 have the same structure as those described in claims 1 to 4, it is found that a free protein can be quickly separated through changes in pH.

Therefore, the inventions described in claims 1 to 4 do not appear to have novelty or involve an inventive step.

Medicines made from the enclosing of a drug made from protein inserted into a micro-globule, ribosome, emulsion or other carrier are public knowledge, as seen from the descriptions in document 3 (claims 6, 12); therefore, making a medicine by enclosing the sugar-modified protein of documents 1 and 2 into a publicly known carrier would be easy for a party skilled in the art to conceive.

Therefore, the inventions relating to claims 5 to 8 appear not to involve an inventive step.

HIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類7 A61K 47/48, 38/28, 9/127, 9/107, 9/50	A1	(11) 国際公開番号 WO00/38736 (43) 国際公開日 2000年7月6日(06.07.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/07278 (22) 国際出願日 1999年12月24日(24.12.99) (30) 優先権データ 特願平PCT/JP98/05857 1998年12月24日(24.12.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 加藤泰己(KATO, Yasuki)[JP/JP] 草野宏子(KUSANO, Hiroko)[JP/JP] 川口祐司(KAWAGUCHI, Yuji)[JP/JP] 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka, (JP) 伊藤邦雄(ITO, Kunio)[JP/JP] 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里174-13 Shizuoka, (JP)		(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: MEDICINAL PREPARATIONS (54) 発明の名称 医薬製剤 (57) Abstract Medicinal preparations containing compounds obtained by reacting compounds having a free amino group with reducing saccharides. These preparations can improve the sustained effects of the compounds <i>in vivo</i> and release various compounds with a change in pH, which makes these preparations useful in exerting the effect of a specific compound at a target site.		

(57)要約

遊離のアミノ基を有する化合物と還元性を有する糖類とを反応させることにより得ることができる化合物を含有してなる医薬製剤を提供する。本発明の製剤は、化合物の生体内での持続性を向上させ、種々の化合物をpH変化に応答して解離させることができ、標的部位で特異的に当該化合物を作用させるために有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	MN	モンゴル	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MX	メキシコ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MZ	モザンビーク	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IN	インド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CU	キューバ	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノールウェー	ZW	南アフリカ共和国
CY	キプロス	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
		KR	韓国				

明細書

医薬製剤

技術分野

本発明は医薬化合物の生体内挙動を変化させ、効率よくその効果が得られる医療上有用な製剤に関する。

背景技術

従来、ペプチド、蛋白質の医薬品への応用が数多くなされてきた。例えば、生体内における持続性を高めるため、ペプチド、蛋白質等の医薬品をポリエチレングリコール、デキストラン、ポリアミノ酸、アルブミン、イヌリン等で化学修飾する方法が知られている。

一方、ペプチド、蛋白質等の医薬品の標的指向型製剤の開発も試みられている。例えば、肝臓を標的とするものとして、アシアロ糖蛋白質のリゾチームやアルブミン [J. C. Rogers and S. Kornfeld, Biochem. Biophys. Res. Commun., 45, 622 (1971)] およびグルタミナーゼ [G. Schemer et al., Biochem. Biophys. Acta, 538, 397 (1978)] への修飾が知られている。またラクトースでアルブミン [L. Fuime et al., FEBS Lett., 146, 42 (1982)、L. Fuime et al., Biochem. Pharmacol., 35, 967 (1986)]、L-アスパラギナーゼ [J. W. Marsh et al., J. Biol. Chem., 252, 7678 (1977)]、リボヌクレアーゼ [G. Wilson, J. Biol. Chem., 253, 2070 (1977)] を化学修飾することにより肝臓への集積性が認められている。これらの標的化における化学修飾方法としては、カルボジイミド法、グルタルアルデヒド法、SPDP (N-succinimidyl-3-(2-pyridyldithio)propionate) 法、活性エステル法、水素化シアノホウ素ナトリウムを用いた還元法等が挙げられる。ペプチド、蛋白質等の医薬品をこれらの化学修飾方法を用いて修飾した化合物は、生体内では徐々に分解され該医薬品を解離するが、pH変化等によって速やかに該医薬品が解離することは望めない。

癌細胞等では間質のpHの低下 (pH 6.9程度まで) が知られており、一方グルコース投与により間質のpHは6.9から6.2に低下することが知られている [H. Kahler and W. V. Robertson, J. Natl. Cancer Inst., 3, 495 (1943)、P. M. Gullino et al., J. Natl. Cancer Inst., 34, 857(1965)]。また、炎症部ではp

H 6. 5 と酸性を示すことも知られている [V. Menkin, Biochemical Mechanism in Inflammation, Thomas, Springfield, Ill, pp. 69-7 (1956)]。さらに、ラットにおいて一過性の虚血により、虚血部位の pH が 7. 4 から 6. 5 に低下することが実験的に示されている [N. Watanabe et al., Biochem. Pharmacol., 38, 3477 (1989)]。また、スチレンマレイン酸共重合体 (SM) を用いたスーパーオキシドディスムターゼ (SOD) の pH 感受性ドラッグ・デリバリー・システム (DDS) が知られている [Biochemistry, 28, 6619 (1989)、Biochem. Pharmacol., 38, 3477 (1989)]。当該 DDS では、スチレンマレイン酸共重合体が共有結合したスーパーオキシドディスムターゼ (SM-SOD) が、中性付近の pH で血液中のアルブミンのワーファリン結合部位に非共有結合する。pH が低下すると SM がプロトン化されアルブミンとの結合能が低下し、SM-SOD が解離する。

また、表皮細胞成長因子 (EGF) 受容体は扁平上皮癌に過剰発現することが知られており [S. Ogawa et al., Jpn. J. Cancer Res., 79, 1201 (1988)]、これを利用して抗 EGF 受容体抗体を用いた制癌剤のターゲティング療法が試みられている [E. A. Pirak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 3778 (1989)]。土屋らはリポソーム表面に EGF を結合させ、EGF 受容体を介した癌細胞へのリポソームの取り込みを見出している [S. Tsuchiya et al., Drug Delivery System, 4, 193 (1989)]。しかしながら、EGF 受容体は正常細胞にも発現しており、病変部のみをターゲットとすることは困難である。

発明の開示

本発明の目的は、アミノ酸誘導体、ペプチド、蛋白質、酵素等の遊離のアミノ基を有する化合物と還元性を有する糖類とを反応させることにより、病巣部における pH 変化により遊離のアミノ基を有する化合物を速やかに解離させることができる製剤 (pH 応答型製剤) を提供することにある。本発明の製剤は、遊離のアミノ基を有する種々の化合物を pH に応答して解離させることができ、炎症部位や腫瘍部位等の pH が低下した標的部位で特異的に当該化合物を解離してその効果を発揮させ、また、標的部位以外で当該化合物の解離がされない結果、副作用の軽減等の効果が期待される。また、本発明の製剤を生体内に投与すると、未修飾薬物に比べ体内動態が変化し、例えば血中持続性が向上する等の効果が期待される。また、付加

する糖によっては、例えばガラクトース受容体等に特異的に認識された後、細胞にエンドサイトーシスされた後に形成されるエンドソーム内のpH低下により糖が解離し遊離薬物が細胞内に放出されること等も期待される。

本発明は、遊離のアミノ基を有する化合物と還元性を有する糖類とを反応させることにより得ることができる化合物を含有してなる医薬製剤に関する。

本発明で用いられる遊離のアミノ基を有する化合物としては、とくに限定はないが、例えば、ブラジキニン、アンジオテンシン、アントリオペプチン、オキシトシン、バソプレシン、アドレノコルチコトロピン（ACTH）、カルシトニン、インシュリン、グルカゴン、コレシストキニン、 β -エンドルフィン、メラノサイト阻害因子、メラノサイト刺激ホルモン、ガストリンアンタゴニスト、ニューロテンション、ソマトスタチン、ブルシン、シクロスポリン、エンケファリン、トランスフェリン、RGDペプチド、甲状腺ホルモン、成長ホルモン、ゴナトロピン、性腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン（LHRH）、アスパラギナーゼ、アルギナーゼ、ウリカーゼ、カルボキシペプチダーゼ、グルタミナーゼ、SOD、組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）、ストレプトキナーゼ、インターロイキン、インターフェロン、ムラミルジペプチド、サイモポエチン、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、エリスロポエチン（EPO）、トロンプオエチン（TPO）、トリプシンインヒビター、リゾチーム、EGF、インスリン様成長因子（IGF）、神経成長因子（NGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、形質転換成長因子（TGF）、内皮細胞成長因子（ECGF）、フィブロblast（繊維芽細胞）成長因子（FGF）、グリア細胞成長因子（GGF）、サイモシン、特異抗体（例えば、抗EGF受容体抗体等が挙げられる）等のペプチド、蛋白質および酵素、ドキソルビシン誘導体〔例えば、3'-(D-Val-Lys)-doxorubicin〕、5-フルオロウラシル誘導体〔例えば、L-Ala-2-(5-fluorouracil-1-yl)-Gly〕、ダウノルビシン、イダルビシン、ネオカルチノスタチン等の制癌剤、ドパミン等のアミノ酸誘導体、アモキシシリン、アンピシリン、塩酸アマタジン、塩酸エピルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸ドパミン、塩酸バンコマイシン、塩酸タラアンピシリン、塩酸バカアンピシリン、サイクロセリン、シク

ラシリン、セファクロル、セファトリジン、セファドロキシル、セファレキシン、セファラジン、セファロキサジン、トラネキサム酸、ノルエピネフリン、メチルドパ、メルファラン、リオテロニンナトリウム、硫酸アストロマイシン、硫酸イセパマイシン、硫酸カナマイシン、硫酸シクロノマイシン、硫酸シソマイシン、硫酸ジベカシン、硫酸スルベカシン、硫酸ネオマイシン、硫酸ネチルマイシン、硫酸パロモマイシン、硫酸ブレオマイシン、レボドパ、抗体医薬〔例えば、人血清免疫グロブリン（人血清免疫グロブリンをペプシン処理したもの、プラスミン処理したもの、 β -プロピオラクトン処理したもの、S-アルキル化したもの、S-スルホ化したもの、ポリエチレングリコール処理したもの）、マウス・モノクローナル抗体、ヒト・モノクローナル抗体、キメラ抗体、抗イデオタイプ抗体および可変領域のみのFab等〕等の医薬化合物等が挙げられる。

遊離のアミノ基を有する化合物として好ましいのは、インシュリン、トランスフェリン、アスパラギナーゼ、SOD、t-PA、インターフェロン、特異抗体等のペプチド、蛋白質および酵素、塩酸ドキソルピシン、塩酸エピルピシン、硫酸ブレオマイシン等の医薬化合物である。

本発明の製剤に用いる糖類としては、還元性を有するものであれば何れでもよく、例えば、グルコース、ラクトース、フコシルグルコース、ガラクトシルラクトース、フコシルラクトース、ラクトーN-テトラオース、ラクトーN-ヘキサオース、ラクトーN-ネオヘキサオース、ジマンノシルーN-アセチルグルコサミン、3'-シアリルラクトースまたは6'-シアリルラクトースのようなシアリルラクトース、ジシアリルラクトース、N,O-ジアセチルノイラミニルラクトース、3'-シアリルラクトース6'-硫酸、ラクトース6'-硫酸、ラクトース3'-リン酸、ジシアリルラクトーN-テトラオース、および糖脂質等が挙げられる。また、これらの化合物の還元性のアルデヒド基から生じる水酸基（ヘミアセタール部分の水酸基）以外の水酸基に、ポリオキシエチレン、ポリグルタミン酸、ポリビニルピロリドン等の高分子を化学結合させたものも本発明の製剤に用いる糖類として使用することができる。還元性を有する糖類の糖鎖中の還元性を有するアルデヒド基は、遊離のアミノ基を有する化合物のアミノ基と反応することにより、遊離のアミノ基を有する化合物のアミノ基部分に糖鎖が結合された化合物を与える。

糖類として好ましいのは、シアリルラクトース、ラクトース、グルコース、ジシアリルラクトース等である。

遊離のアミノ基を有する化合物と還元性を有する糖類とを反応させることにより得ることができ、pH変化により速やかに遊離のアミノ基を有する化合物を解離することができる化合物としては、例えばシッフ塩基、アミナール等が挙げられる。

また、リポソーム、リピッドエマルジョン、マイクロエマルジョン、ポリマーミセル、マイクロカプセル、マイクロスフェア、磁性体微粒子等の薬物運搬体でアミノ基を有する化合物、還元性を有する糖類、またはアミノ基を有する化合物と還元性を有する糖類とを反応させることにより得ることができる化合物を修飾することもできる。アミノ基を有する化合物、還元性を有する糖類、またはアミノ基を有する化合物と還元性を有する糖類とを反応させることにより得ることができる化合物は薬物運搬体に封入されていてもよい。薬物運搬体で修飾される該アミノ基を有する化合物、薬物運搬体に封入される該アミノ基を有する化合物としては、前記の医薬化合物以外に、アミノ基を有する化合物であれば特に薬理活性を示さない化合物であってもよい。また薬物運搬体には、前記の医薬化合物等の遊離のアミノ基を有する化合物のほか、薬理活性を示す如何なる化合物も封入させることができる。

薬物運搬体として好ましいのは、リポソーム、リピッドエマルジョン、ポリマーミセル等である。

本発明の医薬製剤は、遊離のアミノ基を有する化合物（該遊離のアミノ基を有する化合物は薬物運搬体で修飾されていてもよい）の1重量部に対し、還元性を有する糖類を1～10,000重量部、好ましくは10～1,000重量部加え、pH7～14、好ましくはpH7.5～10の水溶液中、0～100℃、好ましくは20～50℃で1分間～1カ月間、好ましくは1～96時間放置して、反応させることにより製造することができる。pHの調節に用いるものとしては、特に限定するものではないが、例えばリン酸緩衝液、水酸化ナトリウム等が挙げられる。

本発明の製剤としては、上記製造法で得られたものをそのまま使用できる。また使用目的、保存条件等によりマンニトール、ラクトース、グリシン等の賦形剤を加え凍結乾燥して使用することもできる。凍結保存する際には、グリセリン等の凍結保護剤を加えることもできる。

本発明の医薬製剤は注射剤として用いるのが一般的であるが、経口剤、点鼻剤、点眼剤、経皮剤、坐剤、吸入剤等として加工して使用することもできる。

本発明の製剤は、生体内に投与すると、未修飾薬物に比べ体内動態が変化し、例えば血中持続性が向上したり、肝臓におけるガラクトース受容体に特異的に結合させることができる等の効果がある。また抗腫瘍活性を有する化合物を用いた製剤の場合、腫瘍の病巣部近傍ではpHが低下しているため、腫瘍の病巣付近で当該抗腫瘍活性を有する化合物が糖から解離し、腫瘍細胞以外の細胞を傷つけることなく抗腫瘍活性を有する化合物を腫瘍細胞に直接作用させることができ、当該化合物の副作用の発生を防止することができる。また、抗EGF受容体抗体を用いた本発明の製剤の場合は、抗EGF受容体抗体が糖で修飾されているため正常細胞のEGF受容体とは結合しないが、腫瘍周辺のpHが低いことから、腫瘍周辺では本発明の製剤から糖が解離し、抗EGF受容体抗体が遊離して腫瘍細胞に効果を発揮することができる。

以下に本発明の実施例および試験例を示す。

発明を実施するための最良の形態

実施例 1

0.2mgのウシ膵臓由来インシュリン（和光純薬社製）を2mmol/L塩酸水溶液1mLに溶解した液、320mgの無水β-ラクトース（ナカライテスク社製）を2mLの蒸留水に溶解した液、および200mmol/Lリン酸緩衝液（pH8.4）1mLを試験管中で混合したところ、pHは8.1付近であった。この試験管を40℃の恒温水槽中に入れて反応を行い、0時間、5時間および24時間後にサンプリングし、反応液中のインシュリンとラクトースとの反応生成物を以下の条件で高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により調べた。

カラム；YMC-Pack ODS-AまたはYMC-Pack ODS-AM,
6.0×150mm

移動相；0.001%トリトンX-100含有100mmol/Lリン酸緩衝液（pH8.0）：0.001%トリトンX-100含有アセトニトリル＝25容量部：9容量部

流速；1.3mL/分

検出波長；210 nm

この結果、ラクトースとインシュリンとの反応により3つの反応生成物が生成することがわかった。その生成物をHPLC上の保持時間の短いものから生成体-3、生成体-2、生成体-1と名付けた。なお、インシュリンの保持時間は最も長かった。結果を第1表に示す。

第1表

インシュリンへのラクトースの付加

	インシュリン	生成体-1	生成体-2	生成体-3
0時間	100%	0%	0%	0%
5時間	56%	35%	6%	4%
24時間	21%	32%	11%	36%

第1表は、ラクトースがpH8.1の弱アルカリ溶液中、40℃においてインシュリンと経時的に反応することを示している。5時間においては生成体-1の生成が多いが、24時間では生成体-3の割合が増加した。

実施例2

0.2mgのウシ膵臓由来インシュリン（和光純薬社製）を1mmol/L塩酸水溶液1mLに溶解した。約25mgの純度75%シアリルラクトース（ベーリンガー・マンハイム社製、該シアリルラクトースは3'-シアリルラクトースおよび6'-シアリルラクトースの混合物である）に0.1mLの600mmol/Lリン酸二ナトリウム水溶液を加え溶解した。インシュリン溶液0.1mLとシアリルラクトース溶液0.1mLを試験管中で混合したところ、pHは7.8付近であった。この試験管を40℃の恒温水槽に入れて3日間反応させた。反応液から、経時的にサンプリングし、3000rpm、20分間遠心分離して不溶物を除去した。

反応後 0 時間、1 日および 3 日後の反応液中のインシュリンとシアリルラクトースとの反応生成物の分析を、以下の条件で HPLC により行った。

カラム；YMC-Pack ODS-AP, 4.6×150 mm

移動相；0.001%トリトンX-100含有20mmol/Lリン酸緩衝液
(pH 8.0)：0.001%トリトンX-100含有アセトニトリル=411容
量部：140容量部

流速；1.3 mL/分

検出波長；220 nm

この結果、シアリルラクトースとインシュリンとの反応により、3つの反応生成物が得られることが判明した。このインシュリンとの反応により生成した生成物を、HPLC上の保持時間の短いものから生成体-6、生成体-5、生成体-4と名付けた。なお、インシュリンの保持時間は最も長かった。結果を第2表に示す。

第2表

インシュリンへのシアリルラクトースの付加

	インシュリン	生成体-4	生成体-5	生成体-6
0時間	100%	0%	0%	0%
1日	50%	12%	36%	2%
3日	31%	15%	52%	3%

第2表は、シアリルラクトースが pH 7.8 の弱アルカリ溶液中、40℃においてインシュリンと経時的に反応することを示している。生成体-4、生成体-5、生成体-6の中では、1日目、3日目とも生成体-5の生成が多く、経時的に、その割合は増加した。

実施例 3

0.1 mg のウシ膵臓由来インシュリン（シグマ社製）を 20 mmol/L 塩酸水溶液 0.1 mL に溶解した液、160 mg の無水β-ラクトース（ナカライテスク社製）を 1 mL の蒸留水に溶解した液、および 100 mmol/L リン酸緩衝液（pH 8.4）0.9 mL を試験管中で混合し、37℃で、24 時間反応を行った。

実施例 4

0.1 mg のウシ膵臓由来インシュリン（シグマ社製）を 20 mmol/L 塩酸水溶液 0.1 mL に溶解した。これに 600 mmol/L リン酸水素二ナトリウム水溶液 0.9 mL を加え試験管中で混合しインシュリン溶液とした。約 25 mg の純度 75% シアリルラクトース（ベーリンガー・マンハイム社製、該シアリルラクトースは 3'-シアリルラクトースおよび 6'-シアリルラクトースの混合物である）に 0.13 mL の蒸留水を加え溶解し、インシュリン溶液 0.13 mL とシアリルラクトース溶液 0.13 mL とを試験管中で混合し、37℃で 24 時間反応を行った。

比較例 1

20 mmol/L 塩酸水溶液 0.1 mL、蒸留水 1 mL および 100 mmol/L リン酸緩衝液（pH 8.4）0.9 mL を試験管中で混合し、37℃で 24 時間処理した。

比較例 2

0.1 mg のウシ膵臓由来インシュリン（シグマ社製）を 20 mmol/L 塩酸水溶液 0.1 mL に溶解した液、蒸留水 1 mL、および 100 mmol/L リン酸緩衝液（pH 8.4）0.9 mL を試験管中で混合し、37℃で 24 時間処理した。

比較例 3

160 mg の無水β-ラクトース（ナカライテスク社製）を 1 mL の蒸留水に溶解した液、20 mmol/L 塩酸水溶液 0.1 mL、および 100 mmol/L リン酸緩衝液（pH 8.4）0.9 mL を試験管中で混合し、37℃で 24 時間処理した。

ン酸緩衝液（pH 8.4）0.9 mL を試験管中で混合し、37℃で24時間処理した。本液をA液（ラクトース溶液）とした。

比較例2と同様に、0.1 mg のウシ膵臓由来インシュリン（シグマ社製）を20 mmol/L 塩酸水溶液0.1 mL に溶解した液と蒸留水1 mL、および100 mmol/L リン酸緩衝液（pH 8.4）0.9 mL を試験管中で混合し、37℃で24時間処理した。本液をB液（インシュリン溶液）とした。

試験例1

0.2 mg のウシ膵臓由来インシュリン（和光純薬社製）を20 mmol/L 塩酸水溶液1 mL に溶解した液、320 mg の無水β-ラクトース（ナカライテスク社製）を2 mL の蒸留水に溶解した液、および200 mmol/L リン酸緩衝液（pH 8.4）1 mL を試験管中で混合し、40℃で24時間反応させた。この溶液3 mL に50 mmol/L のクエン酸水溶液0.5 mL を加えpH 6.7にした後、40℃で反応させた。反応後0分、30分後に反応液中のインシュリンとラクトースとの反応生成物の分析を実施例1と同様にHPLCにより行った。その結果を第3表に示す。

第3表

溶液のpHを6.7に低下させたときのラクトースの解離

	インシュリン	生成体-1	生成体-2	生成体-3
0分	25%	42%	13%	20%
30分	45%	18%	25%	12%

第3表に示したように、溶液のpHを8.1から6.7に低下させた場合、生成体からラクトースが解離し、ラクトースが結合していない遊離のインシュリンが増加した。

試験例 2

0. 2 mg のウシ膵臓由来インシュリン（和光純薬社製）を 2 mmol/L 塩酸水溶液 1 mL に溶解した液、320 mg の無水β-ラクトース（ナカライテスク社製）を 2 mL の蒸留水に溶解した液、および 200 mmol/L リン酸緩衝液（pH 8.4）1 mL を試験管中で混合し、40℃で24時間反応させた。この溶液 3 mL に 100 mmol/L のクエン酸水溶液 0.5 mL を加え pH 5.9 にした後、40℃で反応させ、経時的に反応液中のインシュリンとラクトースとの反応生成物の分析を実施例 1 と同様に HPLC により行った。その結果を第 4 表に示す。

第 4 表

溶液の pH を 5.9 に低下させたときのラクトースの解離

	インシュリン	生成体-1	生成体-2	生成体-3
0分	24%	36%	13%	27%
2分	35%	27%	22%	17%
10分	59%	5%	33%	3%
30分	76%	0%	25%	0%
60分	75%	0%	25%	0%

第 4 表に示したように、pH を 8.1 から 5.9 に低下させることにより速やかに生成体-1 および生成体-3 からラクトースが解離した。

試験例 3

0. 2 mg のウシ膵臓由来インシュリン（和光純薬社製）を 2 mmol/L 塩酸水溶液 1 mL に溶解した液、320 mg の無水β-ラクトース（ナカライテスク社製）を 2 mL の蒸留水に溶解した液、および 200 mmol/L リン酸緩衝液（pH 8.4）1 mL を試験管中で混合し、40℃で24時間反応させた。この溶液 3

mLに150mmol/Lのクエン酸水溶液0.5mLを加えpH5.0にした後、40℃で反応させ、経時的に反応液をサンプリングし、インシュリンとラクトースとの反応生成物の分析を実施例1と同様にHPLCにより行った。その結果を第5表に示す。

第5表

溶液のpHを5.0に低下させたときのラクトースの解離

	インシュリン	生成体-1	生成体-2	生成体-3
0分	21%	35%	13%	32%
2分	60%	8%	27%	5%
10分	83%	0%	17%	0%
30分	93%	0%	7%	0%
60分	95%	0%	5%	0%

第5表に示したように、pHを8.1から5.0に低下させることにより速やかに全ての生成体からラクトースが殆ど完全に解離した。

試験例4

0.2mgのウシ膵臓由来インシュリン（和光純薬社製）を1mmol/L塩酸水溶液1mLに溶解し、約25mgの純度75%シアリルラクトース（ベーリンガー・マンハイム社製、該シアリルラクトースは3'-シアリルラクトースおよび6'-シアリルラクトースの混合物である）に0.1mLの600mmol/Lリン酸水素二ナトリウム水溶液を加えて溶解し、インシュリン溶液0.1mLとシアリルラクトース溶液0.1mLを試験管中で混合した。この溶液のpHは7.8付近であった。この溶液を40℃で3日間反応させ、反応後、3000rpmで20分間遠心分離し、上清40μLに50mmol/Lのクエン酸水溶液0.04mLを加えて溶液のpHを6.4に調整した。この溶液を40℃で反応させ、経時的に

反応液をサンプリングし、インシュリンとシアリルラクトースとの反応生成物の分析を実施例2と同様にHPLCにより行った。その結果を第6表に示す。

第6表

溶液のpHを6.4に低下させたときのシアリルラクトースの解離

	インシュリン	生成体-4	生成体-5	生成体-6
0分	31%	15%	52%	3%
10分	44%	9%	43%	4%
30分	50%	6%	41%	3%

試験例5

0.2mgのウシ膵臓由来インシュリン（和光純薬社製）を1mmol/L塩酸水溶液1mLに溶解し、約25mgの純度75%シアリルラクトース（ベーリンガー・マンハイム社製、該シアリルラクトースは3'-シアリルラクトースおよび6'-シアリルラクトースの混合物である）に0.1mLの600mmol/Lリン酸水素二ナトリウム水溶液を加えて溶解した。インシュリン溶液0.1mL、シアリルラクトース溶液0.1mLを試験管中で混合したところ、溶液のpHは7.8付近であった。この溶液を40℃で3日間反応させ、反応後3000rpmで20分間遠心分離した。この上清40μLに100mmol/Lのクエン酸水溶液0.04mLを加えて溶液のpHを5.3に調整し、40℃で反応させ、経時的にサンプリングを行い、反応液中のインシュリンとシアリルラクトースとの反応生成物の分析を実施例2と同様にHPLCにより行った。その結果を第7表に示す。

第7表

溶液のpHを5.3に低下させたときのシアリルラクトースの解離

	インシュリン	生成体-4	生成体-5	生成体-6
0分	31%	15%	52%	3%
10分	58%	3%	35%	4%
30分	80%	5%	12%	3%

試験例6

SD系雄性ラットを予め16から20時間絶食させた後、50mg/kgのペントバルビタールナトリウムを腹腔内投与して麻酔し、大腿静脈および頸動脈にカニューレ処置を施した。さらに気管にもカニューレ処置を施し気道を確保した。薬液投与5分前に頸動脈カニューレより0.4mL採血し、ヘパリン処理したプラスチック製試験管に移した。採血後0.4mLの生理的食塩水を頸動脈カニューレより注入した。実施例3、実施例4、比較例1および比較例2で得られた反応液をラット100g当たり20μL大腿静脈に装着したカニューレより静脈内投与した。また、比較例3で得られたA液をラット100g当たり20μL大腿静脈に装着したカニューレより静脈内投与し、その直後にB液を同様に静脈内投与した。投与後5、10、30、60および120分後に頸動脈カニューレより0.4mLずつ採血し、ヘパリン処理したプラスチック製試験管に移した。各時点で採血後0.4mLの生理的食塩水を頸動脈カニューレより注入した。採血した血液を5℃において10,000rpmで5分間遠心分離し血漿を採取した。得られた血漿中のインシュリン濃度をグラザイム Insulin-EIA Test（和光純薬社製）を用いた酵素免疫法により測定した。その結果を第8表に示す。

第 8 表

血漿中のインシュリンの濃度推移 (単位: $\mu\text{U}/\text{mL}$)

時間 (分)	比較例 1	比較例 2	比較例 3	実施例 3	実施例 4
-5	23	11	13	17	7
5	31	476	506	603	589
10	42	185	186	255	242
30	22	16	13	46	56
60	34	8	4	27	23
120	24	17	15	36	20

第 8 表に示したように、実施例 3 および実施例 4 の製剤を使用した場合、比較例 1 から比較例 3 の製剤を使用した場合に比べて血漿中インシュリン濃度が高く推移した。また、比較例 2 と比較例 3 の製剤の差がないことから、解離したラクトースは血漿中のインシュリンの消失には影響を与えるものでないことが示された。

産業上の利用可能性

本発明により、アミノ酸誘導体、ペプチド、蛋白質、酵素等の遊離のアミノ基を有する化合物を病巣部における pH 変化により速やかに解離させることができる製剤が提供される。本発明の製剤は、化合物の生体内での持続性を向上させ、種々の化合物を pH 変化に応答して解離させることができ、標的部位で特異的に当該化合物を作用させることができる。

請求の範囲

1. 遊離のアミノ基を有する化合物と還元性を有する糖類とを反応させることにより得ることができ、pH変化により速やかに遊離のアミノ基を有する化合物を解離することができる化合物を含有してなる医薬製剤。
2. 遊離のアミノ基を有する化合物が、医薬化合物である請求の範囲1記載の製剤。
3. 遊離のアミノ基を有する化合物が、ペプチド、蛋白質、酵素およびアミノ酸誘導体から選ばれる化合物である請求の範囲1記載の製剤。
4. ペプチドがインシュリンである請求の範囲3記載の製剤。
5. 遊離のアミノ基を有する化合物、還元性を有する糖類、または遊離のアミノ基を有する化合物と還元性を有する糖類とを反応させることにより得ることができる化合物が、薬物運搬体で修飾されているか、または薬物運搬体に封入されている請求の範囲1記載の製剤。
6. 薬物運搬体が、リポソーム、リピッドエマルジョン、マイクロエマルジョン、ポリマーミセル、マイクロカプセル、マイクロスフェアおよび磁性体微粒子から選ばれるものである請求の範囲5記載の製剤。
7. 薬物運搬体に、遊離のアミノ基を有する化合物を封入させた請求の範囲5または6記載の製剤。
8. 薬物運搬体に、医薬化合物を封入させた請求の範囲5または6記載の製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07278

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K47/48, 38/28, 9/127, 9/107, 9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K47/48, 38/28, 9/127, 9/107, 9/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 7-61999, A (SEIKAGAKU CORPORATION),	1-4
Y	07 March, 1995 (07.03.95) (Family: none)	5-8
X	US, 5723121, A (Mitsuo Takenaga et al.),	1-3
Y	03 March, 1998 (03.03.98)	5-8
	& JP, 7-70195, A & CA, 2130230, A	
Y	JP, 9-263579, A (TERUMO CORORATION),	5-8
	07 October, 1997 (07.10.97) (Family: none)	
	(especially, Claims 6,12)	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
21 March, 1999 (21.03.99)

Date of mailing of the international search report
28 March, 2000 (28.03.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K47/48, 38/28, 9/127, 9/107, 9/50

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K47/48, 38/28, 9/127, 9/107, 9/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 7-61999, A (生化学工業株式会社) 07. 3月. 1995 (07. 03. 95) (ファミリーなし)	1-4 5-8
X Y	US, 5723121, A (Mitsuo Takenaga et al.) 03. 3月. 1998 (03. 03. 98) & J P, 7-70195, A & CA, 2130230, A	1-3 5-8
Y	J P, 9-263579, A (テルモ株式会社) 07. 10月. 1997 (07. 10. 97) (ファミリーなし) (特に、請求項6、12)	5-8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 03. 99

国際調査報告の発送日

28.03.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子

印

4 C 8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

THIS PAGE BLANK (USPTO)